



















CARBAMATES DERIVED FROM ARYLALKYLAMINES*english
equivalent
attached***Publication number:** WO0200652**Publication date:** 2002-01-03**Inventor:** FARRERONS GALLEMI CARLES (ES); CATENA RUIZ JUAN LORENZO (ES); FERNANDEZ SERRAT ANNA (ES); MIQUEL BONO IGNACIO JOSE (ES); Balsa LOPEZ DOLORS (ES); BONILLA NAVARRO JOSE IGNACIO (ES); LAGUNAS ARNAL CARMEN (ES); SALCEDO ROCA CAROLINA (ES); FERNANDEZ GARCIA ANDRES (ES)**Applicant:** S A L V A T L A B S A (ES); FARRERONS GALLEMI CARLES (ES); CATENA RUIZ JUAN LORENZO (ES); FERNANDEZ SERRAT ANNA (ES); MIQUEL BONO IGNACIO JOSE (ES); Balsa LOPEZ DOLORS (ES); BONILLA NAVARRO JOSE IGNACIO (ES); LAGUNAS ARNAL CARMEN (ES); SALCEDO ROCA CAROLINA (ES); FERNANDEZ GARCIA ANDRES (ES)**Classification:****- international:** A61K31/439; A61P1/00; A61P11/00; A61P11/02; A61P13/00; A61P13/10; A61P27/02; A61P43/00; C07D453/02; A61K31/439; A61P1/00; A61P11/00; A61P13/00; A61P27/00; A61P43/00; C07D453/00; (IPC1-7): C07D453/02; A61K31/439**- European:** C07D453/02**Application number:** WO2001ES00252 20010625**Priority number(s):** ES20000001661 20000627**Also published as:**
 EP1300407 (A1)
 US6916828 (B2)
 US2004063950 (A1)
 OA12300 (A)
 MXPA03000141 (A)
 CN1449396 (A)
 CA2414514 (A1)
 EP1300407 (B1)
 UA72632 (C2)
 TR200400420T (T4)
 DK1300407T (T3)
 CZ294251 (B6)
 CN1227251C (C)
 AU2001266100B (B2)

less <<

Cited documents:
 EP0801067
 EP0747355
 US3287471
 JP4095071
Report a data error here**Abstract of WO0200652**

The invention relates to carbamates having general structure (I), wherein: R1, R2 and R3 are H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C1-C4)-alkylthio, (C1-C4)-alkoxyl, (C1-C4)-alkoxyl substituted by one or several F radicals, carbamoylamine, (C1-C4)-alkyl and (C1-C4)-alkyl substituted by one or several F or OH radicals; R4 represents a substituted or non-substituted cycloalkyl or cycloaryl radical (a heteroalkyl radical or not). The amine of the quinuclidine ring can also be forming quaternary ammonium salts or in an oxidized state (N-oxide). Carbamates (I) are antagonists of the M3 muscarinic receptor, and selectively, the M2 receptor. Hence, they can be used in the treatment of urinary incontinence (particularly due to bladder instability), irritable bowel syndrome, diseases of the respiratory tract (particularly chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, emphysema and rhinitis) and in ophthalmologic operations.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



US006916828B2

(12) **United States Patent**
Farrerons Gallèmi et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,916,828 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jul. 12, 2005**

(54) **CARBAMATES DERIVATIVED FROM
ARYLAKYLAMINES**

(75) **Inventors:** **Carles Farrerons Gallèmi**, Mataró (ES); **Juan Lorenzo Catena Ruiz**, L'Hospitalet de Llobregat (ES); **Anna Fernández Serrat**, Sant Cugat del Valles (ES); **Ignacio José Miquel Bono**, L'Hospitalet de Llobregat (ES); **Dolors Balsa Lopez**, Badalona (ES); **José Ignacio Bonilla Navarro**, Daganzo de Arriba (ES); **Carmen Lagunas Arnal**, L'Hospitalet de Llobregat (ES); **Carolina Salcedo Roca**, Corbera (ES); **Andrés Fernández García**, Barcelona (ES)

(73) **Assignee:** **Laboratorios S.A.I.-V.A.T., S.A.**, Esplugues de Llobregat (ES)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(h) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **10/312,227**

(22) **PCT Filed:** **Jun. 25, 2001**

(86) **PCT No.:** **PCT/ES01/00252**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Jul. 28, 2003**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO02/00652**

PCT Pub. Date: **Jan. 3, 2002**

(65) **Prior Publication Data**

US 2004/0063950 A1 Apr. 1, 2004

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 27, 2000 (ES) 200001661

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/439; C07D 453/02;**
A61P 13/10

(52) **U.S. Cl.** **514/305; 546/137; 546/133;**
546/135

(58) **Field of Search** 546/137, 133,
546/135; 514/305

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,287,471 A 11/1966 Cusic et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	747355	12/1996
EP	801067	11/1997
JP	04095071	3/1992
WO	WO 02/051841	* 7/2002

OTHER PUBLICATIONS

van Zwieten et al. Cardiovascular Drugs and Therapy, 1995, 9(1); 159-67.*

Xu et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, 46(2); 231-41.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Livelyn Mei Huang

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Merchant & Gould P.C.

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to carbamates having general structure (I), wherein: R1, R2 and R3 are H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alkylthio, (C₁-C₄)-alkoxyl, (C₁-C₄)-alkoxyl substituted by one or several F radicals, carbamoylamine, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyl substituted by one or several F or OH radicals; R4 represents a substituted or non-substituted cycloalkyl or cycloaryl radical (a heteroalkyl radical or not). The amine of the quinuclidine ring can also be forming quaternary ammonium salts or in an oxidized state (N-oxide). Carbamates (I) are antagonists of the M₃ muscarinic receptor, and selectively, the M₂ receptor. Hence, they can be used in the treatment of urinary incontinence (particularly due to bladder instability), irritable bowel syndrome, diseases of the respiratory tract (particularly chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, emphysema and rhinitis) and in ophthalmologic operations.

10 Claims, No Drawings

54813

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Enero de 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/00652 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 453/02, A61K 31/439

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00252

(22) Fecha de presentación internacional:
25 de Junio de 2001 (25.06.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200001661 27 de Junio de 2000 (27.06.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle
Gall, 30-36, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).

E-08034 Mataró (ES). CATENA RUIZ, Juan Lorenzo [ES/ES]; Calle Barcelona, 91, E-08901 L'Hospitalet de Llobregat (ES). FERNANDEZ SERRAT, Anna [ES/ES]; Rambla del Celler, 121, E-08190 Sant Cugat del Valles (ES). MIQUEL BONO, Ignacio José [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-14, E-08902 L'Hospitalet de Llobregat (ES). Balsa LOPEZ, Dolors [ES/ES]; Calle General Weyler, 93, E-08912 Badalona (ES). BONILLA NAVARRO, José Ignacio [ES/ES]; Calle Constitución, 76, E-28814 Daganzo de Arriba (ES). LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES]; Pasaje Llopi, 1-3, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat (ES). SALCEDO ROCA, Carolina [ES/ES]; Avinguda Mare de Deu de Lourdes, 79, E-08757 Corbera (ES). FERNANDEZ GARCIA, Andrés [ES/ES]; Calle Josep Irla, 6, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: FERREGUELA COLON, Eduardo; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

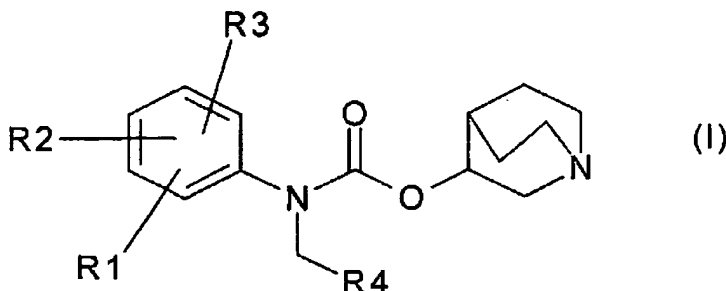
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): FAR-
RERONS GALLEMI, Carles [ES/ES]; Vía Europa, 169,

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: CARBAMATES DERIVED FROM ARYLALKYLAMINES

(54) Título: CARBAMATOS DERIVADOS DE ARIALQUILAMINAS



(57) Abstract: The invention relates to carbamates having general structure (I), wherein: R1, R2 and R3 are H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alkylthio, (C₁-C₄)-alkoxyl, (C₁-C₄)-alkoxyl substituted by one or several F radicals, carbamoylamine, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyl substituted by one or several F or OH radicals; R4 represents a substituted or non-substituted cycloalkyl or cycloaryl radical (a heteroalkyl radical or not). The

amine of the quinuclidine ring can also be forming quaternary ammonium salts or in an oxidized state (N-oxide). Carbamates (I) are antagonists of the M₃ muscarinic receptor, and selectively, the M₂ receptor. Hence, they can be used in the treatment of urinary incontinence (particularly due to bladder instability), irritable bowel syndrome, diseases of the respiratory tract (particularly chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, emphysema and rhinitis) and in ophthalmologic operations.

(57) Resumen: Carbamatos de estructura general (I), donde: R1, R2 y R3 son H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F, carbamoilamino, (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; R4 es un radical cicloalquilo o arílico (heteroarílico o no), con o sin sustitución. La amina del anillo de quinuclidina puede estar además bien formando sales de amonio cuaternario, bien en un estado oxidado (N-óxido). Los carbamatos (I) son antagonistas del receptor muscarínico M₃, de manera selectiva frente al receptor M₂, por lo que pueden ser utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (en particular la debida a inestabilidad vesical), para el tratamiento de síndrome del intestino irritable, y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias (en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis), así como para intervenciones oftálmicas.

WO 02/00652 A1



CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

GB, GR, HE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

- (84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas. véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

- 1 -

CARBAMATOS DERIVADOS DE ARILALQUILAMINAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo *N*-fenil-*N*-alquil carbamato de quinuclidilo que actúan como antagonistas de los
5 receptores muscarínicos, así como a su preparación y a su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio, el aparato digestivo y el sistema urinario.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10

Se sabe que los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos tienen efectos broncodilatadores, disminuyen la secreción gástrica y la motilidad gastrointestinal, producen sequedad de boca, midriasis, taquicardia y también reducen las contracciones de la
15 vejiga urinaria.

20

Entre 1983 y 1993 se produjeron continuos avances en el conocimiento de la farmacología de los receptores muscarínicos. En este período se clonaron y expresaron un total de cinco genes humanos codificando
subtipos de receptores muscarínicos (m1, m2, m3, m4 y m5), los cuales coinciden con cinco receptores funcionales (M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅), el último de los cuales aún tiene incompleta su caracterización, aunque ya es considerado un receptor funcional según los criterios de la NC-IUPHAR
Guidelines (M.P. Caulfield *et al.*; *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 279-290).

25

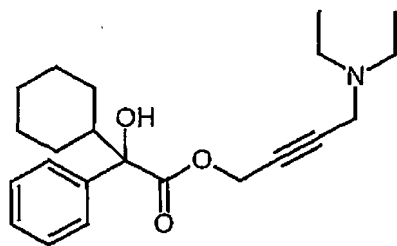
El receptor M₁ es un receptor neuronal postsináptico muy abundante en cerebro y en ganglios parasimpáticos periféricos. En el músculo liso cardíaco existe una población mayoritaria de receptores M₂. El receptor M₃ es el mayoritario en tejidos glandulares exocrinos como las glándulas
30 salivales. Se han descrito poblaciones de M₄ en la corteza cerebral, en el núcleo estriado y en algunas localizaciones periféricas en especies concretas. En el músculo liso de tubo digestivo, vejiga y bronquio coexisten receptores M₂ y M₃. Sin embargo, los datos funcionales comúnmente aceptados indican que el receptor M₃ es el mediador del
35 efecto contráctil del neurotransmisor endógeno en estos últimos tres

- 2 -

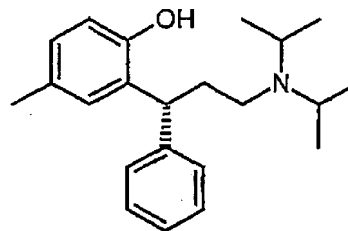
tejidos. Así pues, resulta interesante obtener compuestos antagonistas selectivos del receptor M_3 para evitar los efectos adversos debidos al antagonismo sobre otros receptores muscarínicos. Entre los productos comercializados actualmente se encuentran la oxibutinina (Nippon Shinyaku) y la tolterodina (Pharmacia), ambos sin gran selectividad entre los receptores M_2 y M_3 . Sin embargo el darifenacino (Pfizer) y el YM-905 (Yamanouchi) son dos compuestos con actividad antagonista M_3 que no muestran una afinidad significativa por el receptor M_2 y que están siendo desarrollados con vistas a su comercialización.

10

15



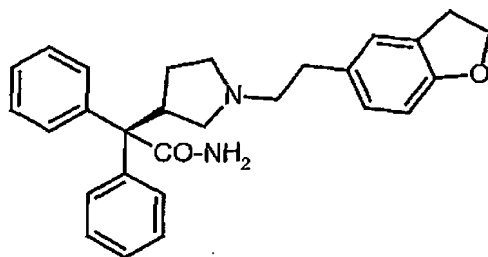
Oxibutinina



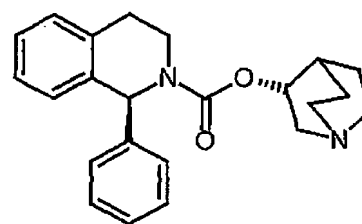
Tolterodina

20

25



Darifenacino



YM-905

Entre las solicitudes de patente en las que se reivindican compuestos con estructuras carbámicas como antagonistas selectivos del receptor M_3 , se encuentran las siguientes: JP 04/95071-A, WO 95/06635-A, EP 747.355-A y EP 801.067-A. En todas ellas se describen carbamatos distintos a los de la presente invención, y en la última se describen los estructuralmente más próximos a los que aquí se reivindican.

35

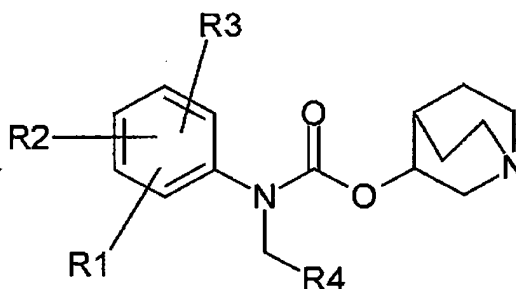
- 3 -

Se comprende, pues, que tiene gran interés el proporcionar nuevos agentes terapéuticos que sean antagonistas selectivos del receptor M₃.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

5

Uno de los aspectos de la presente invención es proporcionar los nuevos carbamatos de estructura general (I)



(I)

10

y sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: R1, R2 y R3 son radicales iguales o distintos entre sí, y se seleccionan entre el grupo formado por H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoylamino, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F, (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; alternatively, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3 pueden estar unidos formando un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

En los productos de fórmula (I), R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-píridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxanilo;

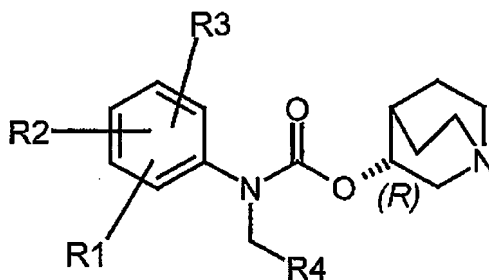
- 4 -

fenilo y fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoylamino, hidroxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F.

En una realización particular, R₄ es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoylamino, hidroxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F. En otra realización particular, R₄ es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxanilo.

El nitrógeno del quinuclidilo puede estar en forma oxidada (*N*-óxido) o en forma de sal de alquilamonio cuaternario farmacéuticamente aceptable, donde la cadena alquímica puede ser lineal o ramificada, de entre 1 y 4 átomos de carbono.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (*R*), teniendo entonces la fórmula:



- 5 -

- En los casos en los que los compuestos (I) tienen un átomo de carbono asimétrico, sus mezclas racémicas pueden ser resueltas en sus enantiómeros por métodos convencionales, tales como la separación mediante cromatografía con fase estacionaria quiral o la cristalización
- 5 fraccionada de sus sales diastereoisómericas, preparables éstas por reacción con ácidos enantioméricamente puros. Asimismo, los compuestos (I) quirales también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales.
- 10 La presente invención se refiere también a las sales fisiológicamente aceptables de los carbamatos de estructura general (I), en particular a las sales de adición con ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y con ácidos orgánicos tales como ácidos oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico.
- 15 La presente invención se refiere también a los *N*-óxidos de los carbamatos de estructura general (I) y a las sales de (C₁-C₄)-alquilamonio cuaternario de dichos carbamatos con aniones farmacéuticamente aceptables.
- 20 Los compuestos de estructura general (I) pueden prepararse por dos métodos generales (A y B) que se representan en el esquema adjunto. Las arilalquilaminas de partida (II), o bien son comerciales, o bien son susceptibles de ser obtenidas por métodos conocidos, tales como la
- 25 alquilación de anilinas, la aminación reductiva o la reducción de anilidas.
- Según el Método A, inicialmente se produce la aclación de la arilalquilamina (II) mediante un cloroformiato (p.ej. de metilo, etilo o 4-nitrofenilo), en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, CH₂Cl₂,
- 30 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o tolueno) y en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 0 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. En algunos casos conviene llevar a cabo la reacción utilizando el cloroformiato correspondiente como disolvente, o utilizando una base de tipo amina terciaria o carbonato potásico. A continuación se
- 35 introduce el resto alcoxílico mediante una reacción de transesterificación

- 6 -

entre el carbamato intermedio (III) y el 3-quinuclidol, utilizando una base tal como sodio metal, hidruro sódico o metóxido sódico. La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 20 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

5

Según el Método B se hace reaccionar inicialmente el 3-quinuclidol con un cloroformiato (p.ej. de triclorometilo) en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano) a la temperatura de reflujo del disolvente a fin de obtener el correspondiente clorhidrato del cloroformiato de quinuclidol. A continuación se acila la arilalquilamina (II) mediante el cloroformiato de quinuclidinol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , 1,2-dicloroetano) a una temperatura entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

10

15 Como se ilustra en los ensayos adjuntos de unión a receptores muscarínicos humanos, los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor M_3 , y lo son de forma selectiva frente al receptor M_2 , por lo que pueden ser utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (en particular la debida a inestabilidad vesical), para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias (en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis), así como para intervenciones oftálmicas.

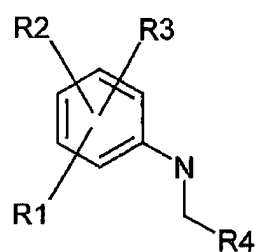
20

25 Así pues, otro aspecto de la presente invención es el uso de los carbamatos de estructura general (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento de las siguientes enfermedades: incontinencia urinaria, especialmente cuando la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical; síndrome del intestino irritable; enfermedades de las vías respiratorias, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis. También forma parte de este aspecto de la invención el uso para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.

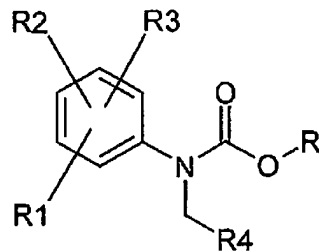
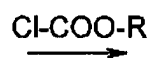
30

35

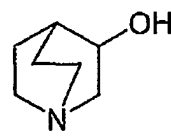
- 7 -



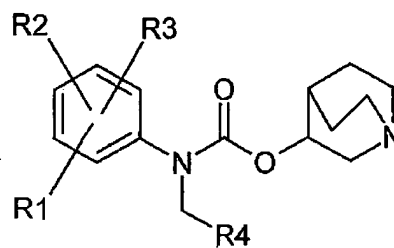
(II)



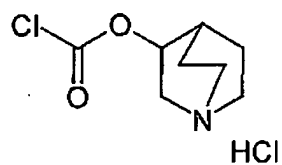
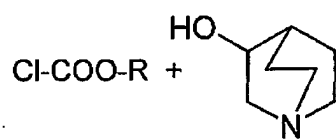
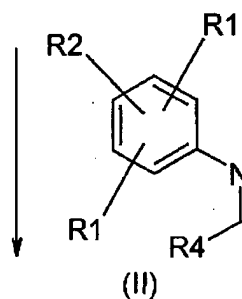
(III)



Base



(I)

Método A**Método B**

(II)

(I)

- 8 -

Ensayo de unión a receptores muscarínicos M_2 y M_3 humanos

Los ensayos siguientes ilustran la actividad antagonista M_3 de los productos de fórmula (I) y su selectividad M_3 vs. M_2 . Se presentan los valores obtenidos en los ensayos de afinidad por receptores muscarínicos M_2 y M_3 clonados humanos y se describe la metodología utilizada.

Para este ensayo se utilizan membranas de células CHO-K1 transfectadas con los receptores M_2 o M_3 de origen humano (Receptor Biology). El procedimiento experimental resumido para los dos receptores es el siguiente. Las membranas (15-20 μ g) se incuban con [3 H]-NMS (0,3-0,5 nM), durante 60 min a 25 °C, en presencia o ausencia de los antagonistas. La incubación se realiza en microplacas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen total de incubación de 0,2 mL de PBS pH 7,4. La fijación inespecífica se determina en ensayos paralelos en presencia de atropina (5 μ M). Las muestras se filtran a través de filtros de fibra de vidrio de tipo GF/C, previamente preincubados con PEI 0,3%. Los filtros se lavan 3-4 veces con Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,9%, pH 7,4 a 4°C, y se secan a 50 °C durante 45 min. La radiactividad retenida en el filtro se cuantifica mediante centelleo líquido.

Las curvas de desplazamiento se analizan mediante regresión no lineal (GraphPad Prism), para el cálculo de la constante de inhibición (K_i). La constante de disociación (K_D) de [3 H]-NMS para cada receptor, se obtiene a partir de las curvas de saturación realizadas en las mismas condiciones que los experimentos con los antagonistas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla adjunta, expresados como la media de dos experimentos independientes, en donde cada punto de las curvas se ensaya por duplicado. Los valores M_2/M_3 mayores de uno indican actividad antagonista selectiva frente a los M_3 .

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos que no deben considerarse limitativos.

EJEMPLOS

Intermedio 1: Clorhidrato del cloroformiato de (R)-3-quinuclidilo

- A una disolución de 8,7 mL (74,8 mmol) de clorformiato de triclorometilo en 240 mL de diclorometano se adiciona lentamente, a 0 °C, bajo atmósfera inerte y con constante agitación, una disolución de 4,75 g (37,4 mmol) de (R)-3-quinuclidol en 240 mL de diclorometano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 h y, a continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida.
- Se obtienen 8,46 g (37,4 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 2650-2500, 1776.

Ejemplo 1: Clorhidrato de N-bencil-N-fenilcarbamato de 3-quinuclidilo15 Método A

- A una disolución formada por 5,1 g (20 mmol) de N-bencil-N-fenilcarbamato de etilo (Dannley, L. J. Org. Chem. 1957, 22, 268) y 7,63 g (60 mmol) de 3-quinuclidol en 120 mL de tolueno, se adicionan 800 mg (20 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) y se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas, período durante el cual se va adicionando tolueno para reponer el volumen destilado. El crudo de reacción se deja enfriar, se diluye con tolueno (250 mL), se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se elimina el disolvente, y el sólido obtenido se disgrega con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter dietílico. Se obtienen 230 mg (0,6 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título (p.f.: 54 °C).

30 Método B

- A una suspensión de 750 mg (2,58 mmol) de clorhidrato del cloroformiato de 3-quinuclidilo en 20 mL de 1,2-dicloroetano, se adiciona lentamente una disolución formada por 395 mg (2,15 mmol) de N-fenilbencilamina en 5 mL de 1,2-dicloroetano. Acabada la adición se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas. El crudo de reacción se deja enfriar y se

- 10 -

elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente cloroformo-metanol (10:1)) rindiendo 720 mg (1,95 mmol) de una espuma higroscópica que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3400-3200, 2700-2300, 1700 cm^{-1} .

- 5 ^1H -RMN (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, s), 1,92 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Ejemplo 2: Clorhidrato de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de (*R*)-3-quinuclidilo

10

Este compuesto se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (método A) y partiendo de 390 mg (1,5 mmol) de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de etilo, 587 mg (4,6 mmol) de (*R*)-3-quinuclidol y 61 mg (1,5 mmol) de hidruro sódico. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente cloroformo:metanol 5:1) y el aceite aislado se trata a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se elimina el disolvente, y el sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 310 mg (0,8 mmol) de un sólido blanco que corresponde al clorhidrato del título. p.f.: 50 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -26,5 ($c = 1,0$, H_2O). IR (KBr, cm^{-1}): 2700-2300, 1700. ^1H -RMN (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,35 (1H, s), 1,99 (2H, m), 1,61 (2H, m).

- 25 Ejemplo 3: Yoduro de (*R*)-3-(*N*-bencil-*N*-fenilcarbamoiloxi)-1-metilquinuclidinio.

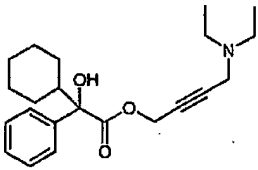
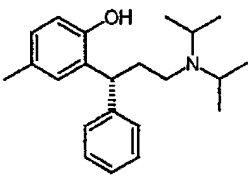
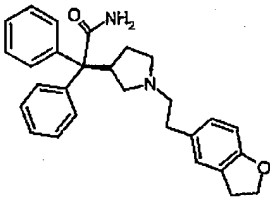
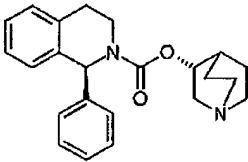
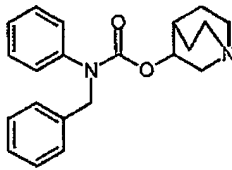
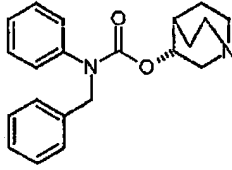
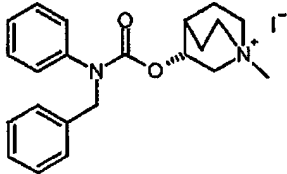
Una disolución formada por 300 mg (0,89 mmol) de *N*-bencil-*N*-fenilcarbamato de (*R*)-3-quinuclidilo (ejemplo 2), 60 μL de yoduro de metilo (0,98 mmol) y 9 mL de acetona, se calienta a ebullición 2h. El crudo se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 480 mg (0,89 mmol) de un sólido blanco higroscópico que corresponde al producto del título. IR (film, cm^{-1}): 1690.

35

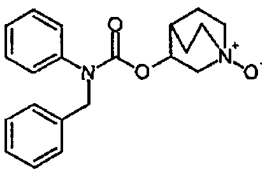
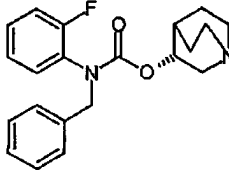
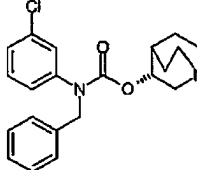
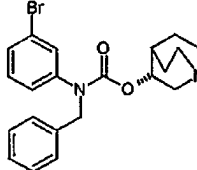
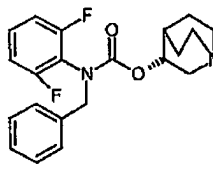
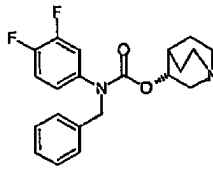
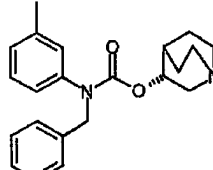
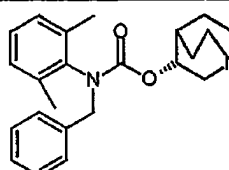
Ejemplo 4: N-óxido del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo.

- Una suspensión de 300 mg (0,9 mmol) del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo en 20 mL de diclorometano, y 95 mg (1,1 mmol) de bicarbonato sódico, se enfría a 0°C, y se añaden a continuación 567 mg (1,1 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (70% pureza). Se deja agitar durante una hora mientras alcanza temperatura ambiente. A continuación se lava la fase orgánica con una solución al 5% de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente cloroformo:metanol (5:1). Se obtienen 289 mg (0,82 mmol) de un aceite incoloro que corresponde con el producto de interés. IR (film, cm⁻¹): 1702.
- 15 La siguiente tabla contiene otros ejemplos que se han preparado de manera análoga a los anteriores, comprensible por cualquier experto en la materia. En la columna denominada M₃ de la tabla se indican los valores de actividad antagonista (expresada como constante de afinidad K_i (nM) frente al receptor muscarínico humano M₃). En la columna denominada
- 20 M₂/M₃ se indica la relación entre las K_i para los receptores M₂ y M₃, siendo un valor superior a 1 indicativo de selectividad hacia el receptor M₃.

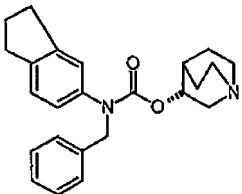
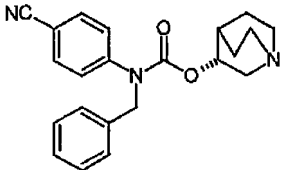
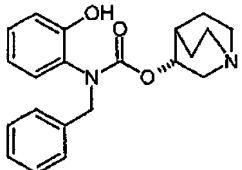
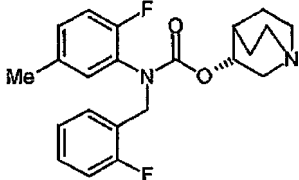
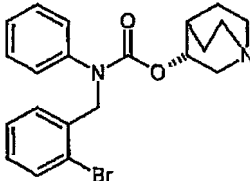
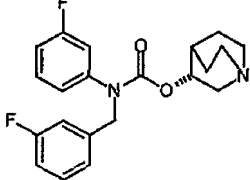
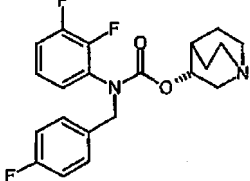
- 12 -

Ej.		M3	M2/M3	IR(cm ⁻¹)
OXIBUTININA		1,29	14	-
TOLTERODINA		47,5	1	-
DARIFENACINO		2,23	28	-
YM-905		1,72	24	-
1		0,45	10	1700,0
2		0,31	5	1700,0
3		2,6	7	1690,9

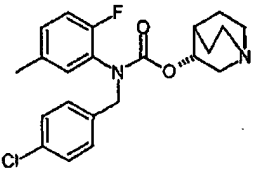
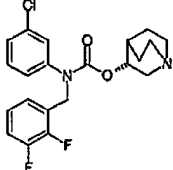
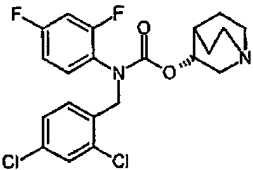
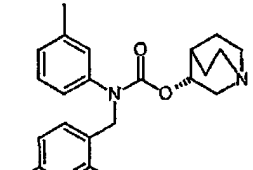
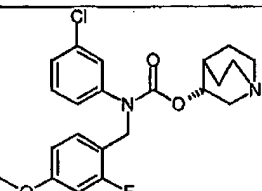
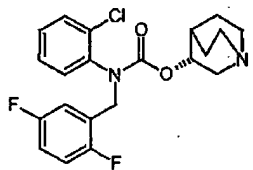
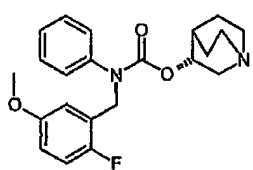
- 13 -

4		-	-	1702,3
5		0,047	47	1706,1
6		0,21	87	1704,1
7		2,05	19	-
8		0,2	11	1712,7
9		19,6	9	1713,6
10		0,14	44	1693,8
11		6,12	11	1697,7

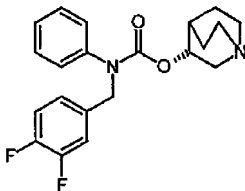
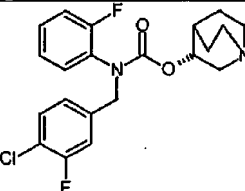
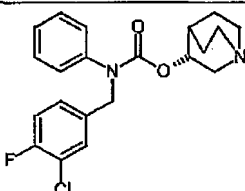
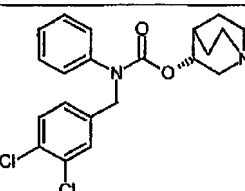
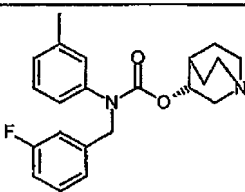
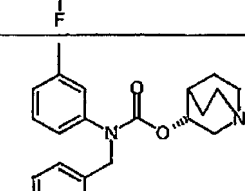
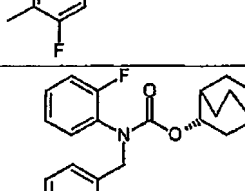
- 14 -

12		30,7	6	1687,9
13		4,31	17	1702,3 2229,8
14		0,31	21	1702,0 3460,5
15		0,53	21	1702,2
16		4,23	13	1712,0
17		0,054	196	1704,1
18		0,92	154	-

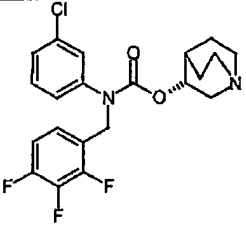
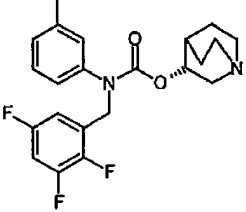
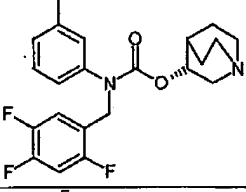
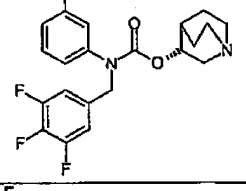
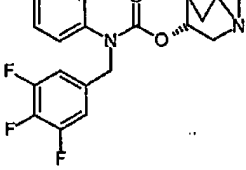
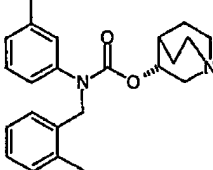
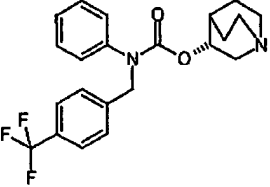
- 15 -

19		1,2	23	1707,6
20		0,33	149	1706,1
21		104,5	5	1714,0
22		0,51	21	1700,0
23		0,73	118	1694,1
24		0,48	33	1707,9
25		1,7	19	1693,6

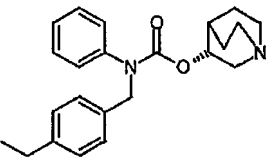
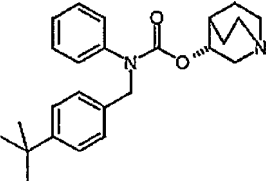
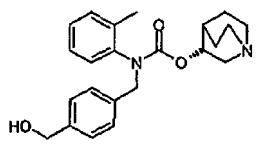
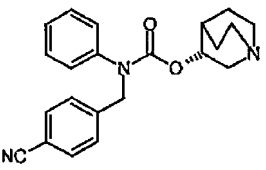
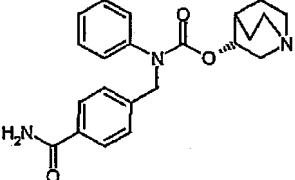
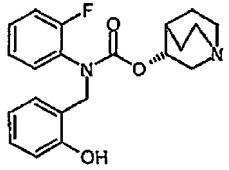
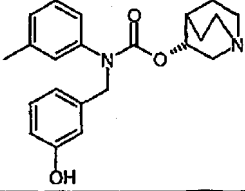
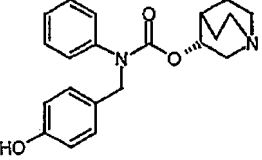
- 16 -

26		0,1	50	1697,8
27		0,37	92	1704,1
28		1,5	35	1693,6
29		1,4	50	1715,3
30		0,09	74	1694,1
31		0,32	52	1698,2
32		3,3	19	-

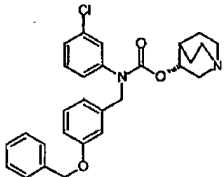
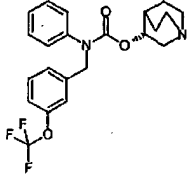
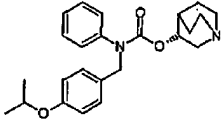
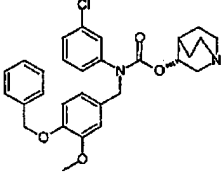
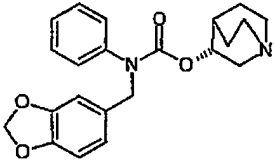
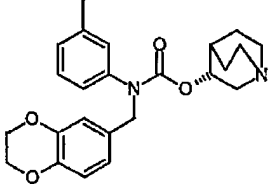
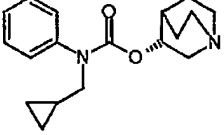
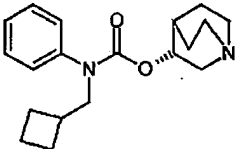
- 17 -

33		0,4	142	1701,3
34		0,3	90	1693,5
35		0,031	839	1699,7
36		0,04	545	1698,0
37		0,66	134	1703,8
38		0,23	40	1702,5
39		0,32	84	1701,8

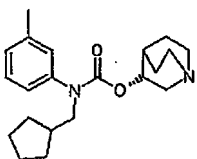
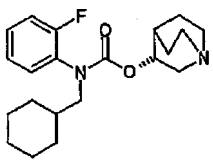
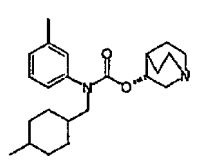
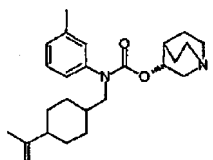
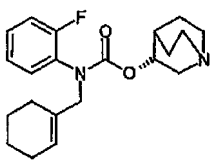
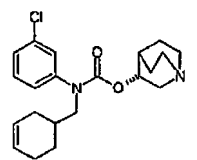
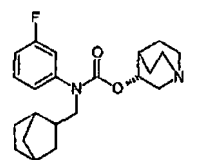
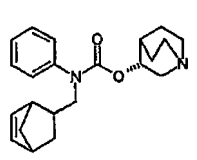
- 18 -

40		0,066	92	1700,3
41		0,11	271	1701,9
42		1,17	38	1697,7 3360,0
43		0,9	31	1698,2 2226,0
44		7,7	6	-
45		0,18	37	1706,2 3000- 3400
46		0,16	33	1693,8 3420
47		5,7	33	1692,6 3270,3

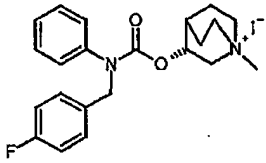
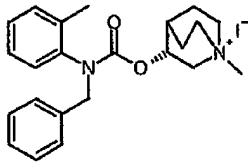
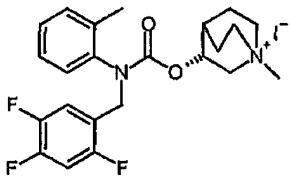
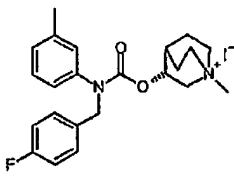
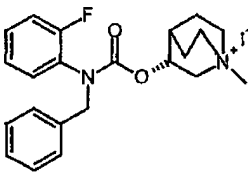
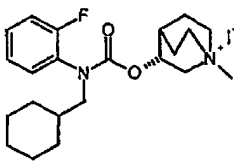
- 19 -

48		0,43	24	1704,1
49		10,1	7	1701,5
50		0,84	26	1698,0
51		51,9	3	-
52		1,2	25	1708,4
53		1,25	26	1701,7
54		0,6	32	1696,0
55		0,35	110	1698,6

- 20 -

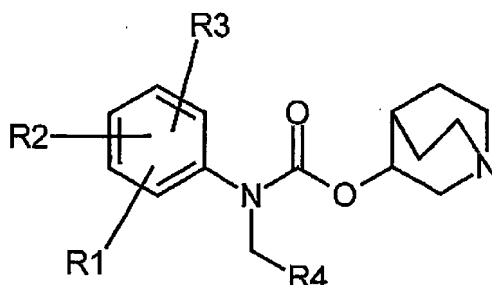
56		0,75	37	1693,6
57		0,025	300	1705,1
58		0,088	93	1704,1
59		0,77	90	-
60		0,02	48	1710,6
61		0,35	74	1704,5
62		0,22	115	1707,6
63		0,06	64	1696,3

- 21 -

64		3,6	30	-
65		14,3	13	1694,0
66		4,7	18	1702,5
67		3,8	19	1698,1
68		9,9	5	1706,9
69		14,1	8	1715,5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

(I)

donde R1, R2 y R3 son radicales iguales o distintos entre sí, unidos al anillo bencénico en cualquiera de sus posiciones posibles y se seleccionan entre el grupo formado por H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F, carbamólamino, (C₁-C₄)-alquilo y (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH; alternatively, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, están unidos formando un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

y R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo; 1-, 2-benzodioxanilo; fenilo y fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamollamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F;

además de sus sales de (C₁-C₄)-alquilamonio farmacéuticamente aceptables sobre el nitrógeno de quinuclidina y sus N-óxidos sobre el

- 23 -

nitrógeno de quinuclidina; así como sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

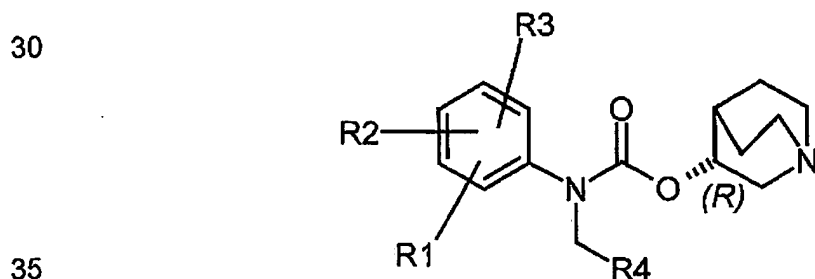
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoylamino, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiltio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alquilo sustituido por uno o varios radicales F o
10 OH, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido por uno o varios radicales F.

3. Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo;
15 2-, 3-tienilo; 2-, 3-furilo; 2-, 3-, 4-piridilo; 1-, 2-naftilo; 1-, 2-benzodioxolanilo, y 1-, 2-benzodioxanilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno de la amina presente en el anillo de quinuclidina se encuentra
20 formando sales de (C₁-C₄)-alquilamonio farmacéuticamente aceptables.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno de la amina presente en el anillo de quinuclidina se encuentra en forma de *N*-óxido.
25

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (*R*), teniendo la fórmula:



- 24 -

7. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- 5 8. Uso según la reivindicación 7, donde la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical.
9. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.
- 10
10. Uso del compuesto definido en las cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias.
- 15
11. Uso según la reivindicación 10, donde la enfermedad se selecciona entre el grupo consistente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, el enfisema y la rinitis.
- 20
12. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07D 453/02, A61K 31/439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 801067 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD.) 15 October 1997 (15.10.97)	1-12
A	EP 747355 A (YAMANOUCHI PHARM co. LTD.) 11 December 1996 (11.12.96)	1-12
A	US 3287471 A (CUSIC, I et SAUCE, H) 22 November 1996 (22.11.96)	1-12
A	JP 04095071 A (KYORIN PHARM CO. LTD.) (Abstract), 27 March 1992 (27.03.92), In: Patent Abstracts of JAPAN (CD-ROM)	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2001 (13.08.01)

Date of mailing of the international search report

25 September 2001 (25.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 801067 A	15.10.1997	AU 43553/96 A	19.07.1996
		AU 695616 B	20.08.1998
		CA 2208839 A	04.07.1996
		CN 1171109 A	21.01.1998
		CN 1045601 B	13.10.1999
		FI 972775 A	22.08.1997
		HU 77006 A	02.03.1998
		JP 3014457 B	28.02.2000
		NO 973027 A	28.08.1997
		NZ 298144 A	27.04.1998
		PL 321019 A	24.11.1997
		RU 2143432 C	27.12.1999
		US 6017927 A	25.01.2000
		US 6174896 B	16.01.2001
		WO 9220194 A	04.07.1996
EP 747355 A	11.12.1996	AU 15909/95 A	29.08.1995
		AU 685225 B	15.01.1998
		CA 2182568 A	17.08.1995
		CN 1140447 A	15.01.1997
		HU 76289 A	28.07.1997
		WO 9521820 A	17.08.1995
US 3287471 A	22.11.1966	NONE	
JP 04095071A	27.03.1992	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 01/00252

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 453/02, A61K 31/439

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, STN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EP 801067 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD.) 15.10.1997.	1-12
A	EP 747355 A (YAMANOUCHI PHARM CO. LTD) 11.12.1996.	1-12
A	US 3287471 A (CUSIC, I et SAUSE, H) 22.11.1966.	1-12
A	JP 04095071 A (KYORIN PHARM CO LTD) (resumen), 27.03.1992. En: Patent Abstracts of JAPAN (CD-ROM)	1-12

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 13 agosto 2001 (13.08.2001)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

25 SEP 2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Hortensia Aylagas

nº de teléfono +34 91 349 54 75

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00252

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 801067 A	15.10.1997	AU 43553/96 A	19.07.1996
		AU 695616 B	20.08.1998
		CA 2208839 A	04.07.1996
		CN 1171109 A	21.01.1998
		CN 1045601 B	13.10.1999
		FI 972775 A	22.08.1997
		HU 77006 A	02.03.1998
		JP 3014457 B	28.02.2000
		NO 973027 A	28.08.1997
		NZ 298144 A	27.04.1998
		PL 321019 A	24.11.1997
		RU 2143432 C	27.12.1999
		US 6017927 A	25.01.2000
		US 6174896 B	16.01.2001
		WO 9220194 A	04.07.1996
EP 747355 A	11.12.1996	AU 15909/95 A	29.08.1995
		AU 685225 B	15.01.1998
		CA 2182568 A	17.08.1995
		CN 1140447 A	15.01.1997
		HU 76289 A	28.07.1997
		WO 9521820 A	17.08.1995
US 3287471 A	22.11.1966	NINGUNO	
JP 04095071A	27.03.1992	NINGUNO	